

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gemadol 50 mg depotkapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller sackaros (9,375 mg/kapsel).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

Kapslarna är mörkgröna, ca 14 – 14,5 mm och märkta T50SR.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas.

Dosering för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre:

Vanlig begynnelsesdos är 50-100 mg två gånger dagligen morgon och kväll. Denna dos kan ökas stegvis upp till 150-200 mg två gånger dagligen beroende på smärtans svårighetsgrad.

Om långtidsbehandling med tramadolhydroklorid är nödvändig med hänsyn till sjukdomens art och svårighetsgrad skall noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning ytterligare behandling krävs.

En total daglig dos om 400 mg skall ej överskridas utom under speciella kliniska omständigheter.

Pediatrisk population:

Gemadol depotkapslar ska inte användas av barn under 12 år då säkerhet och effekt inte har fastställts.

Äldre:

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos patienter över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt.

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens:

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Gemadol depotkapslar rekommenderas inte till patienter med svår leverinsufficiens och/eller njurinsufficiens.

Administreringssätt

Kapslarna är avsedda att intas oralt två gånger dagligen och kan intas oberoende av måltider. Kapslarna skall sväljas hela med vatten.

Patienter som har svårt att svälja:

Gemadol depotkapslar kan öppnas försiktigt och kornen placeras på en sked. Med hjälp av skeden intas kornen åtföljda av en klunk vatten för att skölja ner alla kornen. Kornen får ej tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut intoxikation av sömnmedel, centralt verkande analgetika, opioider, psykofarmaka eller alkohol.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare eller vid användning av sådana under de senaste 14 dagarna före behandling med Gemadol depotkapslar.
- Okontrollerad epilepsi.

Tramadol får ej användas vid narkotikaavvänjning.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra liknande läkemedel:
Samtidig användning av Gemadol depotkapslar och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om beslut tas att förskriva Gemadol depotkapslar samtidigt som sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Risk för tolerans, beroende och abstinenssymtom:

Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol, kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Behandling av patienter med en tendens till läkemedelsmissbruk eller läkemedelsberoende skall ske under korta perioder och under noggrann medicinsk övervakning. I sällsynta fall kan tramadol orsaka abstinensbesvär vid terapeutiska doser.

Gemadol depotkapslar är ej lämpliga som ersättningsmedel vid opioidberoende. Trots att produkten är en opioidagonist har den ingen effekt på abstinensbesvär av morfin.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

CYP2D6 metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstopning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Prevalens (%)
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

Konvulsioner har rapporterats vid terapeutiska doser och risken ökar vid doser som överstiger den rekommenderade övre gränsen för daglig dos. Patienter med epilepsi eller kramphenägenhet i anamnesen skall endast i undantagsfall behandlas med tramadol. Risken för kramper kan öka hos patienter som använder tramadol samtidigt med andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Gemadol depotkapslar skall användas med försiktighet till patienter som är känsliga för opioider och till patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, skallskada, nedsatt medvetandegrad, förhöjt intrakraniellt tryck eller till patienter i chock eller med risk för kramper.

Vid rekommenderade terapeutiska doser är det osannolikt att Gemadol depotkapslar ger kliniskt relevant andningsdepression. Emellertid bör försiktighet iakttas då Gemadol depotkapslar ges till patienter med nedsatt andningsfunktion eller kraftig bronkialsekretion och till patienter som samtidigt intar centraldämpande läkemedel.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktnedgång.

Pediatrisk population

Postoperativ användning hos barn:

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symptom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion:

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros och bör därför inte användas av patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter behandlade med monoaminoxidashämmare inom två veckor före administrering av opioiden petidin har drabbats av livshotande interaktioner med påverkan på såväl centrala nervsystemet som andnings- och cirkulationscentrum. Möjligheten att liknande interaktioner uppkommer mellan monoaminoxidashämmare och tramadol kan inte heller uteslutas.

Tramadol kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet av andra centralt verkande läkemedel (inklusive alkohol) när de ges samtidigt.

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper (se avsnitt 4.4).

Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-

hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administrering av Gemadol depotkapslar tillsammans med karbamazepin resulterar i en märkbar sänkning av tramadols serumkoncentrationer vilket kan minska den smärtlindrande effekten och förkorta durationen.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinpreparat (t ex warfarin) på grund av rapporter om ökat INR (internationellt normaliserat ratio) och blåmärken hos vissa patienter.

Kombinationen av icke-selektiva agonister/antagonister (t ex buprenorfin, nalbufin och pentazocin) och tramadol rekommenderas inte eftersom det är teoretiskt möjligt att den analgetiska effekten av en ren agonist då försvagas.

Tramadols smärtlindrande effekt medieras delvis genom hämning av återupptag av norepinefrin och förhöjning av frisättning av serotonin (5-HT). I studier av pre- och postoperativ användning av den antiemetiska 5-HT₃ antagonisten ondansetron, ökade tramadolbehovet hos patienter med postoperativ smärta.

Tramadol uppvisar inga födointeraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Gemadol depotkapslar bör inte användas under graviditet då adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tramadol saknas. Tramadol givet före eller under förlossning påverkar ej uteruskontraktionen. Hos nyfödda kan förändring i andningsfrekvensen induceras men den är vanligtvis ej kliniskt relevant.

Amning:

Cirka 0,1% av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Under den omedelbara post-partumperioden, vid dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3% av moderns viktjusterade dosering som intas av det ammade spädbarnet. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

Fertilitet:

Djurstudier har inte visat någon påverkan av tramadol på fertilitet, reproduktionsförmåga och utveckling hos avkomman.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gemadol depotkapslar kan orsaka dåsigheit och denna effekt kan förstärkas av alkohol, antihistaminer och andra centraldämpande läkemedel. Om patienten påverkas ska de avrådas från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste (>10%) biverkningar som rapporterats är illamående och yrsel.

Immunsystemet:

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Allergiska reaktioner (t ex dyspné, bronkospasm, väsande andningsljud, angioneurotiskt ödem) och anafylaxi.

Metabolism och nutrition:

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Aptitförändring.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): hypoglykemi, hyponatremi.

Psykiska störningar:

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Psykiska biverkningar kan inträffa som varierar individuellt i intensitet och typ (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa biverkningar inkluderar förändring av sinnesstämning (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning ibland ökning) och förändring av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga), hallucinationer, förvirring, sömnrubbingar och mardrömmar.

Långvarigt bruk av Gemadol depotkapslar kan ge upphov till beroende (se avsnitt 4.4). Abstinenssymtom, liknande de som inträffar vid utsättning av opiater, kan omfatta upprördhet, ångslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, skakningar och gastrointestinala symtom.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): Yrsel

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Huvudvärk, dåsigheit.

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Epileptiforma kramper inträffade huvudsakligen efter behandling med höga tramadoldoser eller samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln eller i sig inducerar cerebrala kramper (t ex antidepressiva medel eller antipsykotiska läkemedel se avsnitt 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner"). Parestesier och tremor.

Mycket sällsynta ($< 1/10000$): Svindel.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Serotonergt syndrom

Ögon:

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Dimsyn.

Hjärtat:

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär svikt). Dessa biverkningar uppträder speciellt efter intravenös administrering hos patienter som är fysiskt stressade.

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Blodtrycksökning och bradykardi.

Blodkärl:

Mycket sällsynta ($< 1/10000$): Blodvallning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Hicka

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): Kräkning, illamående.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Förstoppning, muntorrhet.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Ulkningar, irritation i mag-tarm-kanalen (tryckkänsla över magen, väderspänning).

Lever och gallvägar:

Enstaka fall av stigande leverenzymvärden har rapporterats i samband med terapeutisk användning av tramadol.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$): Svettning.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$): Hudreaktioner (t ex klåda, rodnad, utslag).

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta ($\geq 1/10000, < 1/1000$): Muskelsvaghet.

Njurar och urinvägar:

Sällsynta ($\geq 1/10000, < 1/1000$): Blåstömningsrubbningar (svårighet att kasta vatten och urinretention).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$): Trötthet.

Försämring av astma har också rapporterats men orsakssamband har ej fastställts.

Andningsdepression har rapporterats. Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centralnervöst dämpande substanser intas samtidigt (se avsnitt 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner") finns risk för andningsdepression.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid överdos av tramadol är kräkning, mios, sedation, kramp, andningsnedsättning och hypotension med cirkulatorisk kollaps och koma. Andningsstillestånd kan också förekomma. Symtomen är typiska för opioida analgetika. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Vid behandling krävs att luftvägarna hålls fria och att upprätthålla cirkulationen. Antidot mot andningsdepression är naloxon och kramper kontrolleras med diazepam. Administrering av naloxon kan öka risken för kramper.

Behandling av akut överdosering av tramadol med enbart hemodialys eller hemofiltration är inte tillräckligt eller användbart på grund av tramadols långsamma elimination från serum med dessa metoder.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod: N02AX02

Tramadol är ett centralt verkande analgetikum som har opioid-agonistiska egenskaper. Tramadol består av två enantiomer, varav (+)-isomeren huvudsakligen är aktiv som en opioid med hög affinitet för μ -receptorn. (-)-isomeren potentierar (+)-isomerens analgetiska effekt och hämmar upptaget av noradrenalin och serotonin och modifierar därmed överföringen av smärtimpulser.

Tramadol har också en hostdämpande effekt. Vid rekommenderade doser tycks effekten på respiratoriska och kardiovaskulära systemen ej vara kliniskt signifikant.

Tramadols potens uppges vara 1/10 till 1/6 av morfins potens.

Pediatrisk population

Effekter av enteral och parenteral administration av tramadol har undersökts i kliniska studier på fler än 2000 pediatrika patienter i åldrarna från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling som studerats i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (främst i buken), efter kirurgisk tandutdragning, på grund av frakturer, brännskador och trauman samt andra smärtsamma tillstånd som sannolikt kräver analgetisk behandling i minst 7 dagar.

Vid singeldoser på upp till 2 mg/kg eller multipla doser av upp till 8 mg/kg per dag (till maximalt 400 mg per dygn) var effektiviteten hos tramadol bättre än placebo, och överlägsen eller lika med paracetamol, nalbufin, petidin eller låg dos morfin. De utförda försöken bekräftade effektiviteten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likartad hos vuxna och pediatrika patienter som är äldre än ett år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Cirka 90% av det tramadol som frigörs från Gemadol depotkapslar absorberas efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70% och är oberoende av samtidigt intag av föda.

Skillnaden mellan mängden tramadol absorberad och icke-metaboliserad tramadol beror troligen på låg första-passage-effekt som är högst 30% efter oralt intag.

Distribution

Tramadol har hög vävnadsaffinitet med en skenbar distributionsvolym på 203 ± 40 l efter oral dosering till friska försökspersoner. Proteinbindningsgraden är ca 20%.

Efter en engångsdos av Gemadol 50 mg depotkapslar uppnåddes $C_{\max}$ 70 ± 16 ng/ml efter 5,3 timmar. Efter administrering av Gemadol 100 mg depotkapslar uppnåddes $C_{\max}$ 137 ± 27 ng/ml efter 5,9 timmar och efter engångsdos av Gemadol 200 mg depotkapslar uppnåddes $C_{\max}$ 294 ± 82 ng/ml efter 6,5 timmar. Efter en total dos av 200 mg tramadol hydroklorid traditionell beredningsform med snabb frisättning erhöles $C_{\max}$ 640 ± 143 ng/ml efter 2 timmar.

Den relativa biotillgängligheten för depotkapslarna är 89% efter en engångsdos och ökar till 100% efter upprepad dosering jämfört med referensprodukten (traditionell beredningsform).

Tramadol passerar blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av substansen (0,1% av given dos) och dess O-desmetylderivat (0,02% av given dos) återfinns i bröstmjölke.

Metabolism

Hos människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av de O-demetylerade produkterna med glukoronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är

stora interindividuella skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2-4 gånger mer potent än moderssubstanten. Dess halveringstid (sex friska frivilliga försökspersoner) är 7,9 timmar (5,4-9,6 timmar) och ungefär densamma som för tramadol.

Inhibering av den ena eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6 som är involverade i metabolismen av tramadol kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden $t_{1/2\beta}$ är cirka 6 timmar oberoende av administrationssätt. Hos patienter över 75 år kan den förlängas med 40%.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90% av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos har halveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance < 5 ml/min) var halveringstiderna/värdena $11 \pm 3,2$ timmar och $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Linjäritet

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Förhållandet mellan serumkoncentrationen och analgetisk effekt är dosberoende men varierar avsevärt i vissa fall. Effekt erhålls vanligen vid en serumkoncentration mellan 100-300 ng/ml.

Pediatrika populationen

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol efter oral engångsdos eller upprepad dosering till patienter i åldern 1 år till 16 år befanns vara generellt likvärdig den hos vuxna vid justering av dosen för kroppsvikt, men med en större variation mellan individerna hos barn i åldern 8 år och yngre.

Hos barn under ett års ålder, har farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol undersökts, men inte fullt kartlagts. Information från studier som inkluderar denna åldersgrupp visar att bildningshastigheten för O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda, och vuxna nivåer av CYP2D6-aktivitet antas uppnås vid ca 1 års ålder. Dessutom kan ett omoget glukuronideringssystem och omogen njurfunktion resultera i långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under ett års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på speciella risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dos, gentoxicitet och karcinogen potential. Studier med tramadol på råtta och kanin har ej uppvisat teratogena effekter. Embryotoxicitet har emellertid påvisats i form av försenad benbildning. Fertilitet, reproduktionsförmåga och utveckling av avkomman påverkas ej.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller: Sockerpellets (sackaros och majsstärkelse), kolloidal vattenfri kiseldioxid, etylcellulosa, shellack, talk.

Kapselskalet innehåller: Gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och indigotin (E132).

Bläcket innehåller shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol och ammoniumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning bestående av vit ogenomskinlig PVC/PVDC och aluminiumfolie. Varje blisterkarta innehåller 10 kapslar. Varje förpackning innehåller 100 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60813

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-02